

PROSJEKTOPPGAVE I PROFESJONSTUDIET I MEDISIN:

**PASIENTER MED DÅRLIG REGULERT DIABETES
– EN DESKRIPTIV STUDIE AV EN GRUPPE PASIENTER VED
ENDOKRINOLOGISK/NEFROLOGISK POLIKLINIKK VED
AKERSHUS UNIVERSITETSSYKEHUS.**

AV HANNE ANITA JOHNSEN

FORORD

Oppgaven er blitt til etter forslag fra min smågruppeunderviser i indremedisin på Ahus, Christian Hall. Arbeidet startet på våren 2006 da vi begynte å planlegge en liten undersøkelse av dårlig regulerte pasienter ved poliklinikken på Ahus. Første runde med pilotundersøkelse skjedde sommeren 2007. Skjemaet ble så omformulert og data samlet inn i februar 2009.

Dag Hofoss har vært behjelpelig med de statistiske analysene.
Veileder har vært Christian Hall

ABSTRACT

Objective:

To characterize a group of poorly controlled diabetes mellitus patients.

Methods:

A cohort of 43 diabetic patients with poor glycemic control ($\text{HbA}_{1c} > 12\%$) was identified and categorized based upon information given in their medical records. A control group of 43 was generated from the group of diabetic patients at Ahus who had an $\text{HbA}_{1c} < 8\%$.

Results:

There were few differences between the group of poorly controlled diabetes mellitus patients and the control group. The control group was significantly older than the poorly controlled group and there were more patients with nephropathy. The poorly controlled group had a higher frequency of psychiatric problems and had shorter time intervals between their appointments at the clinic.

Conclusion:

In this study we found that even though poorly controlled diabetes mellitus patients are not a homogenous group, a few characteristics stood out. The poorly regulated group had more psychiatric problems, they were younger than the control group and they had fewer complications in the form of nephropathy. The importance of glycemic control is well-documented and it seems especially important for newly diagnosed and younger patients. For patients with previous cardiovascular events or strong cardiovascular risk factors one might accept less strict control.

INNLEDNING:

Diabetes mellitus (DM) er et syndrom av kronisk hyperglykemi forårsaket av relativ insulinmangel, resistens eller begge deler. Type 1-diabetes karakteriseres av en autoimmun destruksjon av betacellene i bukspyttkjertelen som fører til utvikling av absolutt insulinmangel. Type 2-diabetes karakterisert av insulinresistens og delvis insulinmangel (1).

Forekomsten av diabetes, både type 1 og type 2, øker generelt på verdensbasis (2;3). Norge er et av landene med høyest forekomst av type 1 diabetes hos barn og unge (2). Et estimat av prevalens av kjent diabetes er 2,3%. Prevalensen øker med alder og for gruppen ≥ 30 år var prevalensen 3,4%. Prevalensen øker også over tid og er estimert til å øke med 1,4% per kalenderår for gruppen ≥ 30 år (4). Det antas også at nivået av udiagnostisert diabetes er like stort som det diagnostiserte (2;4).

Pasienter med diabetes er utsatt for en rekke senkomplikasjoner som grupperes i mikrovaskulære og makrovaskulære. Studier har vist at behandling rettet mot å bedre den glykemiske kontrollen, målt ved lavere HbA_{1c}, reduserer risikoen og forløpet for senkomplikasjonene (5-7). Det bør være et mål at pasientene skal ha så få senkomplikasjoner som mulig, både av hensyn til pasienten, og til helsevesenets kostnader.

På denne bakgrunn interesserte vi oss spesielt for pasienter med vanskelig regulerbar diabetes. Vi ønsket å studere hvordan disse pasientene behandles på nefrologisk/endokrinologisk poliklinikk (Nord 4 (N4)) ved Akershus Universitets Sykehus (Ahus). Vi så på en gruppe pasienter som hadde en HbA_{1c} måling på over 12,0% i 2006. Vi har studert hva som kjennetegner denne pasientgruppen i forhold til en kontrollgruppe og hvordan poliklinikken forsøker å hjelpe dem til bedret blodsukkerkontroll.

MATERIALE OG METODE

Pasientene

Definisjon av mangelfull blodsukkerkontroll: HbA_{1c} > 12% målt ved poliklinikken.

Inklusjonskriterium for den dårlig regulerede gruppen: Alle pasientene som møter definisjonen en gang i perioden 2006 ved endokrinologisk/nefrologisk poliklinikk ved Ahus.

Definisjon av akseptabelt regulert diabetes: HbA_{1c} < 8% mål. Inklusjonskriterier for kontrollgruppen: alle som møter definisjonen av akseptabelt regulert diabetes en gang i perioden 2006 ved endokrinologisk/nefrologisk poliklinikk.

Pasienter med diabetes i forbindelse med svangerskap som hadde normal glukosebelastning ved kontroll etter fødselen, ble ekskludert. Pasienter som var gravide, men hadde diabetes som en grunnlidelse, ble inkludert.

Antallet pasienter med akseptabelt regulert diabetes var mye større enn antall pasienter med mangelfull blodsukkerkontroll, det ble derfor tatt et datagenerert randomisert utvalg av 43 pasienter til kontrollgruppen.

Pasientgruppene ble beskrevet ved hjelp av utfylling av et skjema på grunnlag av opplysninger i elektronisk pasientjournal. Skjemaet som ble brukt til å registrere data ble laget i en pilot versjon sommeren 07, og det ble så gjennomført en pilotstudie for å vurdere skjemaet. En revidert utgave av skjemaet ble laget til registreringen i februar 09.

Opplysninger som ble innhentet var: alder, kjønn, diabetestype, hvorvidt diabetes diagnosen var nyoppdaget, eventuelt hvor lenge pasienten har hatt diabetes, om det i journal var registrert senkomplikasjoner (retinopati, nefropati, nevropati), tidligere sykdommer (gruppert i store organgrupper og psykiatri), sosial status, hvilken terapi – tiltak som ble igangsatt innenfor 6 måneder etter HbA_{1c} målingen, videre plan, albumin/kreatinin ratio hvis målt innenfor ett tidsrom definert som 3 måneder før første HbA_{1c} måling til 12 måneder etter, antall poliklinikknotat påfølgende 12 måneder og hvorvidt pasienten møtte til timene sine.

Nyoppdaget diabetes ble definert som diabetes diagnose < 1 år ved tidspunktet for den aktuelle HbA_{1c} målingen.

Sosial status: Personer som bodde hjemme hos foreldrene, ble kodet som enslige. Yrkesaktive inkluderte sykemeldte og pasienter under rehabilitering.

Plan for pasient: Neste kontroll ved N4 inkluderte kontroller hos lege og diabetessykepleier.

Antall poliklinikk notat: De notatene som ble skrevet, selv om pasienten ikke møtte til timen. Notater fra andre avdelinger er ikke tatt med. Om pasienten har vært hos både lege og sykepleier samme dag og det er to notat, er disse kodet som ett. Hvis pasienter hadde time både hos nefrolog og endokrinolog, er det notatene fra endokrinologen som er telt med.

Andre HbA_{1c} måling ble definert som den måling som lå nærmest opptil 6 måneder etter den første målingen, men ikke senere enn 12 måneder etter.

Statistiske analyser

Resultatene er analysert ved hjelp av SPSS, versjon 16.01. Det ble brukt enveis variansanalyse (oneway ANOVA) for å sammenligne kontinuerlige variabler, khi-kvadrat-test og Fisher's exact test for å sammenligne kategoriske variabler.

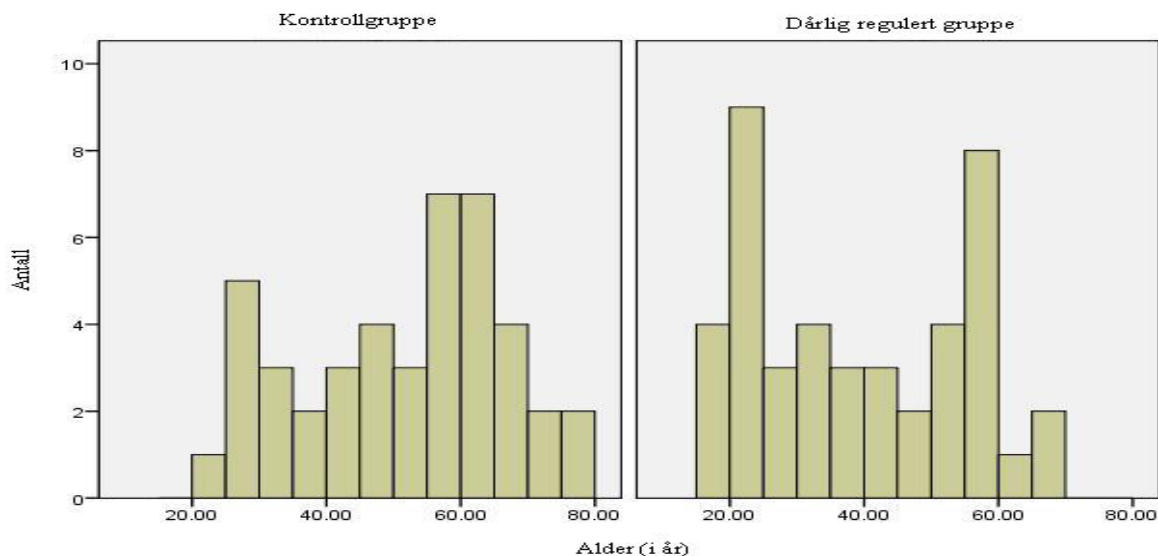
Resultatene er gitt som gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) om ikke annet er spesifisert.

RESULTATER

Kjønn.

Gruppene hadde relativt lik kjønnsfordeling. Det var 28 (65,1%) menn i kontrollgruppen og 30 (69,8%) menn i den dårlig regulerte gruppen, $p=0,645$.

Alder



Den dårlig regulererte gruppen hadde en alder på $38,7 \pm 16,1$ år, yngste pasient var 17 og eldste pasient 68 år. Kontrollgruppen hadde en gjennomsnittsalder på $51 \pm 15,3$ år, yngste pasient var 23 og eldste pasient 77. Kontrollgruppen var altså vesentlig eldre enn den dårlig regulererte gruppen ($P < 0,001$).

Type diabetes

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Type diabetes	Diabetes type 1	Antall	18	23	41
		% innen gruppen	45.0%	56.1%	50.6%
	Diabetes type 2	Antall	22	18	40
		% innen gruppen	55.0%	43.9%	49.4%
	Totalt	Antall	40	41	81
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

For denne variabelen manglet det data for 2 pasienter i den dårlig regulererte gruppen og 3 pasienter i kontrollgruppen. Av de resterende 41 og 40 pasientene var det i den dårlig regulererte gruppen 23 (56,1%) pasienter med type 1 diabetes og i kontrollgruppen 18 (45%) pasienter. Forskjellene mellom gruppene var ikke signifikant, Fisher's exact test $p=0,377$.

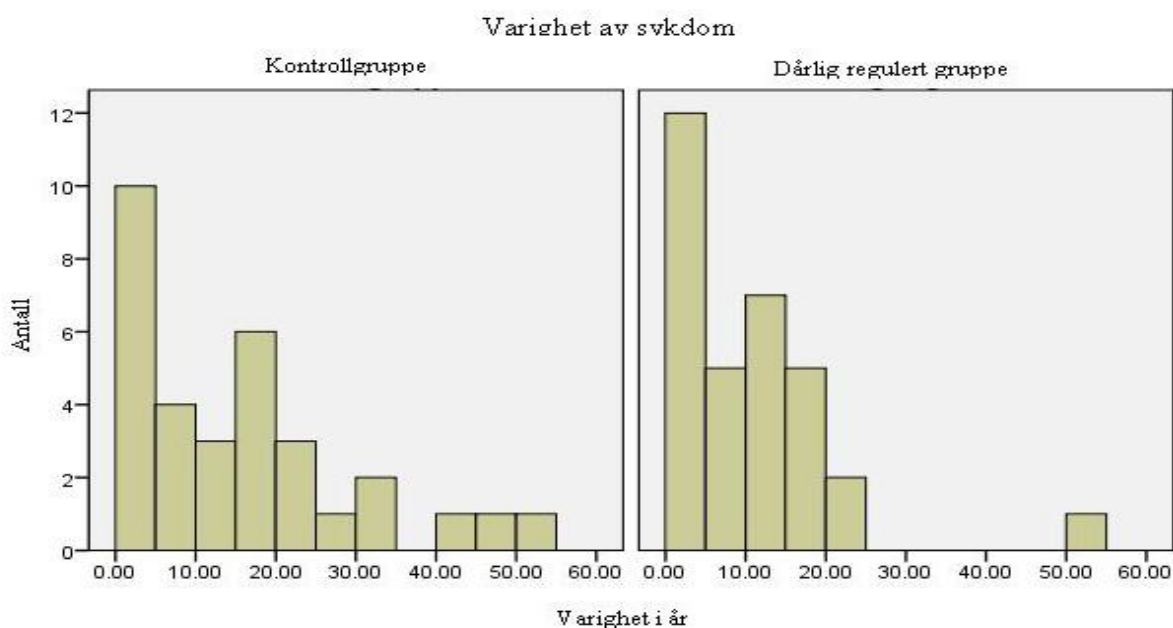
Nyoppdaget diabetes

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Nyoppdaget diabetes	Ikke nyoppdaget	Antall	43	32	75
		% innen gruppen	100.0%	82.1%	91.5%
	Nyoppdaget	Antall	0	7	7
		% innen gruppen	.0%	17.9%	8.5%
	Totalt	Antall	43	39	82
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

For denne variabelen nyoppdaget diabetes manglet det data for 4 pasienter i den dårlig regulerende gruppen. 7 pasienter (17.9%) av pasientene i denne gruppen hadde nyoppdaget (< 1 år gammel) diabetesdiagnose. Kontrollgruppen inneholdt ingen pasienter med nyoppdaget diabetes. P=0,004 (Fisher's Eksakt test).

Varighet av diabetes

I denne analysen er pasienter med nyoppdaget diabetes holdt utenfor. Det manglet data om varigheten av diagnosen for 4 pasienter i den dårlig regulerende gruppen og for 11 pasienter i kontrollgruppen. I den dårlig regulerende gruppen var gjennomsnittsvarighet for diagnosen $10,3 \pm 20$ år. I kontrollgruppen var gjennomsnittet $14,9 \pm 27$ år. Det var ingen signifikant forskjell ($p=0,122$) mellom gruppene. I figuren under angis en fordeling av sykdomsvarighet hos de to gruppene i antall år. De med nyoppdaget diabetes er ikke tatt med.



Registrerte senkomplikasjoner

Retinopati:

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Retinopati	Nei	Antall	37	36	73
		% innen gruppen	86.0%	83.7%	84.9%
	Ja	Antall	6	7	13
		% innen gruppen	14.0%	16.3%	15.1%
	Totalt	Antall	43	43	86
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Det var registrert retinopati hos 16,3% av pasientene i den dårlig regulerende gruppen og hos 14% i kontrollgruppen. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, $p=0,763$.

Nefropati:

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Nefropati	Nei	Antall	32	42	74
		% innen gruppen	74.4%	97.7%	86.0%
	Ja	Antall	11	1	12
		% innen gruppen	25.6%	2.3%	14.0%
	Totalt	Antall	43	43	86
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Det var signifikant færre pasienter med registrert nefropati i den dårlig regulerte gruppen, $p=0,002$.

Nevropati:

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Nevropati	Nei	Antall	36	40	76
		% innen gruppen	83.7%	93.0%	88.4%
	Ja	Antall	7	3	10
		% innen gruppen	16.3%	7.0%	11.6%
	Totalt	Antall	43	43	86
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt registrerte tilfeller av nevropati, $p=0,178$.

Komorbiditet

Nyresykdommer (eksklusiv diabetes nefropati): 3 pasienter (7,0%) i hver av gruppene hadde en form for nyresykdom.

Hjerte/kar sykdommer: 8 pasienter (18,6%) i den dårlig regulerte gruppen hadde en form for hjerte/karsykdom mot 13 (30,2%) i kontrollgruppen. Forskjellen mellom gruppen var ikke signifikant ($p=0,209$).

Lunge sykdommer: I den dårlig regulerte gruppen var det 5 pasienter (11,6%) med lungesykdom, mens det i kontrollgruppen var 3 (7,0%). Ingen signifikant forskjell mellom gruppene, $p=0,458$.

Psykatri: 10 pasienter (23,3%) i den dårlig regulerte gruppen hadde en psykiatrisk sykdom, det samme gjaldt 3 pasienter (7,0%) i kontroll gruppen. Forskjellen var signifikant, $p=0,035$.

Sosial status

Sivilstatus: For denne variabelen manglet det data for 8 (18,6%) pasienter i den dårlig regulerte gruppen og hos 11 (25,6%) i kontrollgruppen. Av de resterende pasientene i den dårlig regulerte gruppen, var det 19 (54,3%) pasienter var gift eller samboer og 16 (45,7%) var enslige. I kontrollgruppen var 9 (28,1%) gift/samboer og 23 (71,9%) var enslige. Forskjellen mellom gruppene var signifikant med $p=0,03$.

Yrkesaktiv

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Yrkesaktiv	Under utdanning	Antall	1	11	12
		% innen gruppen	2,8%	30,6%	16,7%
	Yrkesaktiv	Antall	23	13	36
		% innen gruppen	63,9%	36,1%	50,0%
	Arbeidsledig	Antall	0	3	3
		% innen gruppen	0,0%	8,3%	4,2%
	Pensjonist	Antall	7	0	7
		% innen gruppen	19,4%	0,0%	9,7%
	Uføretrygdet	Antall	5	9	14
		% innen gruppen	13,9%	25,0%	19,4%
	Totalt	Antall	36	36	72
		% innen gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

For 7 pasienter (16,3%) i hver gruppe var yrkessituasjon ikke oppgitt. I den dårlig regulerte gruppen var det flere pasienter under utdanning og arbeidsledige enn i kontrollgruppen. Kontroll gruppen hadde flere pasienter i arbeid og flere pensjonister. Da over 20% av cellene hadde en forventet verdi mindre enn 5 er det ikke gjort statistisk testing av forskjeller mellom gruppene.

Behandling på poliklinikken.

Det var en av pasientene i den dårlige regulerte gruppen som aldri møtte opp til time på poliklinikken. Dermed er det kun 42 pasienter i den dårlig regulerte gruppen som er registrert når det gjelder behandling.

Endringer i insulindosering

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Endring i insulindosering	Nei	Antall	30	17	47
		% innen gruppen	69,8%	40,5%	55,3%
	Ja	Antall	13	25	38
		% innen gruppen	30,2%	59,5%	44,7%
	Totalt	Antall	43	42	85
		% innen gruppen	100,0%	100,0%	100,0%

Det var flere i den dårlig regulerte gruppen som fikk regulert sin insulindosering i forhold til kontrollgruppen, $p = 0,007$.

Oppstart av insulin

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Oppstart av insulin	Nei	Antall	41	33	74
		% innen gruppen	95.3%	78.6%	87.1%
	Ja	Antall	2	9	11
		% innen gruppen	4.7%	21.4%	12.9%
	Totalt	Antall	43	42	85
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Det var flere i den dårlig regulerende gruppen som startet opp med insulin enn i kontrollgruppen, $p=0,021$.

Kostholdsråd

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Kostholdsråd	Nei	Antall	39	33	72
		% innen gruppen	90.7%	78.6%	84.7%
	Ja	Antall	4	9	13
		% innen gruppen	9.3%	21.4%	15.3%
	Totalt	Antall	43	42	85
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene vedrørende om pasientene fikk kostholdsråd, $p=0,12$.

Endring i metformindosering

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Endring i metformindosering	Nei	Antall	40	41	81
		% innen gruppen	93.0%	97.6%	95.3%
	Ja	Antall	3	1	4
		% innen gruppen	7.0%	2.4%	4.7%
	Totalt	Antall	43	42	85
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt endring i metformin dosering, $p=0,616$ (Fisher's Exact test).

Endring i anti-diabetisk medisiner (insulin og eller antidiabetika)

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Endring i anti-diabetisk medisiner	Ja	Antall	23	39	62
		% innen gruppen	53.5%	92.9%	72.9%
	Nei	Antall	20	3	23
		% innen gruppen	46.5%	7.1%	27.1%
	Totalt	Antall	43	42	85
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Det var relativt stor forskjell mellom gruppene når man så på hvorvidt de hadde en endring i antidiabetisk medisinerings eller ikke: 92,9% i den dårlig regulerende gruppen versus 53,5% i kontrollgruppen, $p < 0,001$.

Den videre planen:

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Plan videre	Ingen plan	Antall	0	1	1
		% innen gruppen	.0%	2.3%	1.2%
	Ny kontroll ved N4	Antall	39	41	80
		% innen gruppen	90.7%	95.3%	93.0%
	Følges opp av fastlege	Antall	3	1	4
		% innen gruppen	7.0%	2.3%	4.7%
	Ta kontakt ved behov	Antall	1	0	1
		% innen gruppen	2.3%	.0%	1.2%
	Totalt	Antall	43	43	86
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Da over 20% av cellene hadde en forventet verdi mindre enn 5 er det ikke gjort statistisk testing av forskjeller mellom gruppene.

Antall uker til neste kontroll var i snitt $5,0 \pm 4,8$ (1-24) uker i den dårlig regulerende gruppen og $11,8 \pm 9,6$ (1-52) uker i kontrollgruppen. Forskjellen mellom gruppene er signifikant med en $p = 0,001$.

Møtte til neste time

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Totalt
Møtte til neste time	Ja	Antall	37	34	71
		% innen gruppen	88.1%	79.1%	83.5%
	Nei	Antall	5	9	14
		% innen gruppen	11.9%	20.9%	16.5%
	Totalt	Antall	42	43	85
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

34 (79,1%) pasienter i den dårlige regulerende gruppen møtte til neste time mot 37 pasienter (88,1 %) i kontrollgruppen møtte. I kontrollgruppen var det 1 som ikke hadde videre registrert da personen skulle ha videre oppfølging hos fastlege. Forskjellen mellom gruppene er ikke signifikant, $p = 0,204$.

Gjennomsnittlig antall polikliniske notat var $5,3 \pm 2,9$ (1-15) hos den dårlig regulerende gruppen og $5,1 \pm 4,6$ (1-20) i kontrollgruppen. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, $p = 0,753$.

Antall ganger pasienten ikke møtte til en time i løpet av ett år.

			Kontroll gruppe	Dårlig regulert	Total
Antall ganger ikke møtt til time i løpet av ett år	Møtt til alle timer	Antall	37	21	58
		% innen gruppen	88.1%	52.5%	70.7%
	1-3 ganger ikke møtt	Antall	5	19	24
		% innen gruppen	11.9%	47.5%	29.3%
	Total	Antall	42	40	82
		% innen gruppen	100.0%	100.0%	100.0%

Gruppene var signifikant forskjellige når det gjaldt om de møtte til de oppsatte timene i løpet av studieperioden. Det var signifikant flere i den dårlig regulerede gruppen som hadde 1-3 timer hvor de ikke møtte, $p < 0,001$.

HbA_{1c} målinger

For variabelen andre HbA_{1c} måling manglet informasjon for 7 i den dårlig regulerede gruppen og 9 i kontrollgruppen. Første HbA_{1c} måling var i snitt 13,2 % $\pm 0,8$ i den dårlig regulerede gruppen og 7,1 $\pm 0,7\%$ i kontrollgruppen. Andre HbA_{1c} måling var i snitt 10,6 $\pm 2,4\%$ i den dårlig regulerede gruppen og 7,7 $\pm 1,1\%$ i kontrollgruppen.

Endringen i HbA_{1c} var i snitt en nedgang på 2,6 $\pm 2,6$ i den dårlig regulerede gruppen og en økning på 0,6 $\pm 1,1$ i kontrollgruppen. Det var en signifikant forskjell i endring ($p < 0,001$).

Andre HbA_{1c} måling ble tatt 6,9 $\pm 2,1$ måneder etter den første i den dårlig regulerede gruppen og 6,6 $\pm 2,4$ måneder etter den første målingen i kontrollgruppen, $p = 0,573$.

Ratio mikroalbumin/kreatinin:

Her manglet data for 18 pasienter i den dårlig regulerede gruppen og for 23 pasienter i kontrollgruppen. Den dårlige gruppen hadde et gjennomsnitt på 8,5 $\pm 9,2$ mg/mmol og kontrollgruppen et gjennomsnitt på 1,9 $\pm 1,4$ mg/mmol. Forskjellen mellom gruppene var ikke signifikant ($p = 0,216$).

DISKUSJON

I denne studien har vi ønsket å studere pasienter med dårlig regulert diabetes. For dette formål fant vi frem de pasienter som i løpet av 2006 på endokrinologisk/nefrologisk poliklinikk hadde minst en HbA_{1c} måling $> 12\%$. Dette var tilfelle for 43 pasienter. Til sammenligning tok vi et randomisert utvalg på 43 pasienter fra de pasientene som i løpet av 2006 hadde en måling med HbA_{1c} $< 8\%$. Våre hovedfunn var følgende: Vi fant signifikant flere med nydiagnostisert diabetes i den dårlig regulerede gruppen. Når vi så på gjennomsnittlig varighet av diabetes ekskludert de nyopplagte fant vi ingen signifikant forskjell. Den dårlig regulerede gruppen var vesentlig yngre enn kontrollgruppen (38,7 $\pm 16,1$ år versus 51 $\pm 15,3$ år). Nefropati var det 25,6% i kontrollgruppen som hadde versus 2,3% i den dårlig regulerede gruppen. Det var signifikant flere i den dårlig regulerede gruppen (23,3%) som hadde en form for psykiatrisk belastning enn i kontrollgruppen (7%). Vi fant færre enslige i den dårlig regulerede gruppen

enn i kontrollgruppen. Det var flere i den dårlig regulerte gruppen som var under utdanning og uføretrygdde, mens det var flere pensjonister og yrkesaktive i kontrollgruppen. Behandlingen og oppfølgingen de fikk på poliklinikken: Det var flere av pasientene i den dårlig regulerte gruppen som fikk endret sin insulindosering eller som startet med insulin enn hos kontrollgruppen. Det var flere blant de dårlig regulerte som hadde en endring i sin antidiabetiske medisinerings enn i kontrollgruppen. Den videre oppfølgingen skjedde hovedsakelig på N4 i begge grupper, men det var kortere tidsintervall før neste time i den dårlig regulerte gruppe ($5,0 \pm 4,8$ uker versus $11,8 \pm 9,6$ uker til neste kontroll). Det var en signifikant forskjell i endringen av HbA_{1c} målingene i de to gruppene. Den dårlig regulerte gruppen hadde en nedgang på $2,6 \pm 2,6$, mens kontrollgruppen hadde en økning på $0,6 \pm 1,1$. Oppsummeringsvis kan vi si at den dårlig regulerte gruppen karakteriseres av lavere alder, mindre forekomst av registrerte nefropatikomplikasjoner og høyere forekomst av psykiatrisk belastning. Med tanke på behandling, så ble det gjort mer flere endringer i antidiabetisk medikamentell behandling, det var kortere tid mellom timene og det var flere av pasientene som ikke møtte til oppsatt time.

Studien vår tok for seg en gruppe pasienter med dårlig regulert diabetes. Gruppens størrelse var på 43 pasienter. Kontrollgruppen var like stor. Studien er dermed ganske liten og det er vanskelig å dra sikre konklusjoner fra resultatene. Dermed kan vi vanskelig trekke noen konklusjoner rundt yrkesaktivitet. Det lille antallet pasienter kan også føre til begrenset presisjon i resultatene. Ettersom vi interesserte oss for dårlig regulerte pasienter ved Ahus, vil dette i seg selv resultere i en relativt liten studiegruppe.

Studien har blitt begrenset på mange områder, vi har kun sett på grove linjer, dermed er det mye informasjon om pasientene vi ikke har med, som kunne vært av interesse, som vekt og blodtrykk. Vi studerte kun data som var registrert i pasientjournalen. Presisjon kunne vært økt om manglende informasjon hadde blitt etterspurt.

HbA_{1c} verdien for den dårlig regulerte gruppen ble satt relativt høyt, i mange andre studier er HbA_{1c} grensen satt lavere, for eksempel $HbA_{1c} > 10\%$. Dette kan ha medført at vi ikke har med et representativt utvalg av dårlige regulerte diabetikere. I tillegg er det mulig at vi av denne årsak også har fått med flere nyoppdagete diabetikere enn om vi hadde satt grensen lavere og tatt et representativt utvalg av alle pasientene vi da hadde fått. Vår interesse gjaldt bl.a. hvor mange som var såpass dårlig regulert og hva man faktisk gjør med disse pasientene, derfor denne høye grenseverdien. Samtidig satte vi at $HbA_{1c} < 8\%$ var akseptabelt regulert diabetes. Dette er høyere enn det som er behandlingsmålet blant annet satt av Norsk selskap for allmennmedisin (NSAM) som er en $HbA_{1c} < 7\%$ hos pasienter under 70 år(8). Vi gjorde dette da et nivå $< 8\%$ i den praktiske hverdagen ofte aksepteres spesielt med tanke på at grensen for pasienter over 70 år er grensen $HbA_{1c} < 9\%$. Vi interesserte oss for diabetikere på nefrologisk og endokrinologiske poliklinikk og pasientene er plukket ut tilfeldig ved hjelp av SPSS, eneste kriterium var at de hadde en $HbA_{1c} < 8\%$ og hadde diagnosen diabetes.

Den dårlig regulerte gruppen var vesentlig yngre enn kontrollgruppen. At pasientene i kontrollgruppen har hatt diagnosen noe lengre, er dermed heller ikke unaturlig, selv om forskjellen ikke var signifikant. Alderforskjellen gjenspeiler seg i resultatene fra yrkesaktivitet. Det blir naturligvis forskjeller mellom gruppene når den dårlig regulerte gruppen har en snittalder på 38,7 år og kontrollgruppen på 51 år. I den dårlige regulerte gruppen er pasientene i større grad midt i alderen for arbeid og utdanning, mens en større andel har passert pensjonsalder i kontrollgruppen. At det er forskjell i uførepensjonister kan

også skjules av det faktum at de i kontrollgruppen som kanskje har vært uførepensjonert nå står klassifisert som pensjonister.

Vi fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt retinopati eller nevropati. Selv om forskjellen i varighet av diabetes ikke var signifikant, så var det en liten forskjell her – kontrollgruppen hadde hatt diabetes lenger. Sett i lys av dette er det jo interessant å se at de to gruppene har like mye komplikasjoner, den dårlig regulerte gruppen er jo også yngre. Dette kan jo tyde på at de med dårligere regulert diabetes likevel har flere komplikasjoner. Samtidig er gruppene såpass små, at det er vanskelig å vurdere hvor reelle disse forskjellene er.

Det var flere pasienter i kontrollgruppen som hadde nefropati enn i den dårlig regulerte gruppen. Her kan det ha vært en bias i det tilfeldige utvalget av kontrollgruppen, det var 7 i kontrollgruppen som primært ble fulgt opp av nefrolog mot 1 i den dårlig regulerte gruppen. Samtidig er det kanskje en del av kontrollgruppen som kunne vært fulgt opp av fastlegen og kanskje blir de fulgt opp på poliklinikken nettopp fordi de har komplikasjoner til sin diabetes. De med dårlig regulert diabetes kan være henvist til poliklinikken nettopp av den grunn at de har dårlig regulert diabetes. Det tyder på å være en forskjell mellom gruppene når det gjelder ratio mikroalbumin/kreatinin. Den dårlig regulerte gruppen hadde et høyere snitt enn kontrollgruppen, men da det var stort spredning i den dårligregulerte gruppen, ble ikke forskjellen signifikant. Det virker å være en diskrepans mellom fordelingen mellom gruppene når det gjelder de registrerte nefropati komplikasjonene og mikroalbumin/kreatinin ratio. Det er interessant at det er flere registrerte nefropatikomplikasjoner i kontrollgruppen samtidig som det er høyre mikroalbumin/kreatinin ratio i den dårlig regulerte gruppen. Grunnen til dette har nok noe med utvalget å gjøre.

Den eneste gruppen med andre sykdommer hvor vi fant signifikant forskjell var psykiatrisk belastning. Her var det signifikant flere pasienter i den dårlig regulerte gruppen som hadde en psykiatrisk belastning sammenlignet med kontrollgruppen. Ulike psykiatriske sykdommer er mer vanlig hos diabetikere enn i resten av befolkningen (9-11), samtidig er sykdommer som angst, depresjon og spiseforstyrrelser assosiert med mangelfull glykemisk kontroll (10;12). Våre funn med en større psykiatrisk belastning i gruppen med dårlig regulerte diabetikere, samsvarer dermed med tidligere funn.

At det er flere pasienter i den dårlig regulerte gruppen som har medisinendring enn i kontrollgruppen er naturlig med tanke på at målet er å få til en så normal glykemisk kontroll som mulig. Dette både for å redusere senkomplikasjoner og hyperglykemiske symptomer. I snitt fikk de til en reduksjon av HbA_{1c} på $2,6 \pm 0,8$ % over en periode på 6 måneder, hos den dårlig regulerte gruppen, og selv om det er en bedring, er det jo fremdeles et stykke fra målet. Vi har også kun sett på to HbA_{1c} målinger, og det er jo generelt en tendens til at en ekstrem måling etterfølges av en noe mer moderat måling.

Begge gruppene hadde i stor grad videre oppfølging på poliklinikken, variasjonen var størst når det gjaldt når neste kontroll skulle være. Dette er ikke unaturlig da en vil anta at legene ønsker å kontrollere dårlig regulerte pasienter hyppigere enn velregulerte pasienter. På denne bakgrunn kan en stille spørsmål om poliklinikken differensierer tilbudet godt nok. Og at for store ressurser anvendes på velregulerte pasienter. Det var en signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt antall ganger pasientene ikke møtte til time. Det at det ikke er forskjell på antall polikliniske notat mellom gruppene, må man dermed se i lys av antall ganger pasientene ikke møtte. Det kan dermed virke som om pasientene i kontrollgruppen hadde flere

kontrolltimer enn den dårlig regulerte gruppen. At de dårlig regulerte i større grad ikke møter til timene sine, er en utfordring for poliklinikken.

Det er tidligere publisert flere studier som karakteriserer pasienter med dårlig regulert diabetes. Devris et al. hevder at pasientgruppen med mangelfull diabetesregulering er en heterogen gruppe og at man ikke kan snakke om en typisk pasientgruppe(13). Likevel kan noen karakteristika trekkes frem. Vi fant en økt forekomst av psykiatrisk belastning i den dårlig regulerte gruppen. For det første er ulike psykiatriske tilstander som depresjon, angst og spiseforstyrrelser er mer vanlig hos pasienter med diabetes (9-11;14). Særlig depresjon tyder å være flere ganger mer prevalent hos diabetikere (9). Psykiske faktorer har betydning for reguleringen av sykdommen. Psykiske sykdommer, som blant annet angst, depresjon og spiseforstyrrelser er assosiert med suboptimal glykemisk kontroll, komplikasjoner og død (10;12;14). Derimot har en studie utført av Paschalides et al. (12) funnet at selv om angst, depresjon og negativ syn på sykdommen påvirker den fysiske og mentale funksjonen, påvirker det ikke den metaboliske kontrollen hos pasienter med diabetes. Og selv om man ser en assosiasjon mellom depresjon og hyperglykemi, mangler det gode studier som sier noe om årsak og effekt i denne sammenheng (15).

Studier tyder på at lavt utdannelsesnivå kan være en faktor i dårlig glykemisk kontroll (16). Singh og Press fant i sin studie at særlig lavt stemningsleie, høyt alkoholforbruk, manglende blodsuktermåling, lite fysisk aktivitet og manglende vilje til å ta peroral behandling/insulin eller endre doser var forbundet med vedvarende høy HbA_{1c} etter ett år (17). Wrigley og Mayou fant at pasienter som ble lagt inn på sykehus på grunn av dårlig diabeteskontroll i tillegg til kroniske og akutte psykiatriske problemer rapporterte sosiale problemer(14).

Det kan også være et poeng at pasientgruppen som man ser på i mange av studiene er preget av at pasientene er frivillige. Van der Veen et al. så på hva som kjennetegnet de som meldte seg frivillig til undersøkelse om kognitiv atferdsgruppeterapi. Det var særlig pasienter med langvarig diabetes, kvinner og pasienter som rapporterte høyt nivå av psykologisk dysfunksjon. Pasientene var også yngre enn de som ble inkludert i et tilfeldig utvalg av diabetespasienter som besøkte klinikken(18).

Det er to ulike angrepsvinkler, som ikke utelukker hverandre, for å behandle diabetespasienter, en psykososial angrepsvinkling og en medikamentell. *Den psykososiale angrepsvinklingen* kan innebære blant annet psykologisk veiledning, atferdsterapi, "self-management training", ferdighetstrening, "empowerment group education", kunnskapsøkning, kognitiv terapi eller enkel oppfølging via telefon. Ulike former for psykologisk veiledning har vært forsøkt. Studier har vist at psykososial veiledning har særlig god effekt på kunnskapsforbedring, psykisk status, bedret "self-efficacy" og compliance(19). Samtidig viser metastudier en moderat, men signifikant forbedring av glykemisk kontroll for pasienter som får psykososial intervensjon(10;19). Psykologisk intervensjon har muligens bedre effekt hos barn og unge, enn hos voksne (20). Samtidig viste Veg et al. at selv om pasienters syn på hvordan de håndterer sin diabetes påvirker den glykemiske kontrollen, endrer ikke den glykemiske kontrollen seg selv om de endrer sitt syn på diabetes(21). Det er også et poeng at de fleste studier som ser på glykemisk kontroll har tendert til å ha en bedring i HbA_{1c} i både kontroll og intervensjonsgruppe. Man har likevel ikke klart å finne en konsekvent korrelasjon mellom bedret kontroll og økt kunnskap (22).

Det kan også være viktig å ta hensyn til hvorvidt pasientene selv forstår viktigheten av god glykemisk kontroll. Det kan virke som om noen ikke ser viktigheten og derfor mangler

motivasjon til å jobbe for å redusere sin HbA_{1c}. Hos enkelte kan det også være et bevisst valg for ikke å ha hypoglykemieepisoder for eksempel på skolen (13). Man har også sett at hvordan pasienten ser på sin på sin rolle når det gjelder håndteringen av diabetes på virker den glykemiske kontrollen. Til tross for dette, endrer ikke blodsukkerkontrollen seg når pasientene endrer sitt syn på sykdommen (21).

Å øke egenkontrollen er også et hjelpemiddel som har vært forsøkt. Men regelmessige egenmålinger av blodsukker har ikke vist å ha stor effekt hos type 2 diabetikere(22;23). Faktisk virker den regelmessige egenmålingen være assosiert med økt depresjon hos disse pasientene (23). Det virker som det viktigste hjelpemiddelet man bruker på poliklinikken er hyppige kontroller. Vi fant en forskjell i tidsintervallet til neste time mellom gruppene. Oppfølgingssamtaler per telefon er relativt vanlig ved poliklinikken på Ahus. Samtidig viser en studie at dette ikke fører til en signifikant endring av HbA_{1c}, compliance eller psykologisk funksjon hos unge pasienter. Men pasientene rapporterer kontakten med klinikken som mer hjelpsom (24).

Medikamentell behandling: Diabetes fører med seg en rekke senkomplikasjoner, og flere studier (DCCT/EDIC, UKPDS) har vist at intensiv medikamentell behandling av diabetes reduserer disse komplikasjonene. The diabetes control and complication trial (DCCT), som var en av de første store undersøkelsene om temaet, undersøkte om intensiv behandling med mål å ha blod glukose konsentrasjoner nær normal referanseområde kunne minske frekvensen av alvorligheten av komplikasjoner (langtids mikrovaskulære og nevrologiske komplikasjoner) hos insulinavhengige DM pasienter. Pasientene ble fulgt i gjennomsnitt 6,5 år. Resultatene av studien viste at intensiv behandling reduserte risikoen for å utvikle retinopati med 76% og reduserte progresjonen av retinopati med 54%. Intensiv behandling hadde også god effekt på reduksjon av mikroalbuminuri. Konklusjonen til studien ble at intensiv terapi utsetter starten av og forsinker utviklingen av retinopati, nefropati og nevropati hos pasienter med insulin avhengig diabetes mellitus (5). The epidemiology of diabetes interventions and complications study (EDIC studien), som var en oppfølgingsstudie av DCCT, fulgte pasientgruppene fra DCCT i ytterligere åtte år. Det var ikke lenger en forskjell når det gjaldt HbA_{1c} målingene i de to gruppene (sunket i den konvensjonelle gruppen og steget i intensivbehandlingsgruppen). Konklusjonen av studien var at tidligere intensiv behandling av diabetes med nær-normal glykemi førte til varig fordel ved å forsinke progresjonen av diabetes nefropati.

Det var ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt blodtrykket under DCCT studien, men under EDIC fant man at gjennomsnittsnivået av det systoliske blodtrykket var signifikant lavere hos den tidligere intensivbehandlingsgruppen. Denne forskjellen ble ikke forklart ved bruk av antihypertensive medikamenter (6). UK prospective diabetes study (UKPDS) var en britisk studie av pasienter med type 2 diabetes hvor man så på intensiv behandling med sulfonylurea eller insulin versus standard behandling. Man fant at HbA_{1c} var signifikant lavere hos gruppen med intensiv behandling sammenlignet med standard behandling (11% reduksjon). Sammenlignet med den konvensjonelle gruppen var risikoen hos den intensive gruppen 12% lavere for å utvikle komplikasjoner, det var også en lavere risiko for diabetesrelatert død(7). I oppfølgingsstudien fant man at forskjellen i HbA_{1c} mellom gruppene forsvant etter det første året. Men til tross for dette var det fortsatt en reduksjon i mikrovaskulære komplikasjoner og risikoreduksjon for hjerteinfarkt og død fra andre årsaker i intervensjonsgruppen (25).

Også Reichard et al. fant i sin studie at langtids intensivt insulin behandling sammenlignet med standard behandling, bremser utviklingen av mikrovaskulære komplikasjoner hos pasienter med insulin avhengig diabetes mellitus(26).

Verken UKPDS eller DCCT fant signifikant reduksjon i makrovaskulære sykdommer ved studienes slutt. DCCT hadde reduksjon av hyperkolesterolemi i intensiv gruppen. Samtidig var pasientene i DCCT studien relativt unge, så en reduksjon i makrovaskulære sykdommer må anses som mindre sannsynlig. De fant ingen forskjell i mortalitet i de to gruppene, og den var lavere enn forventet i begge grupper i forhold til populasjonsbaserte mortalitetsstudier(5). Derimot fant oppfølingsstudiene en redusert risiko for kardiovaskulære sykdommer, til tross for at gruppenes HbA_{1c} var tilnærmet like etter avslutning av studiene (25;27). Intensiv insulinbehandling fører til flere hypoglykemiske episoder sammenlignet med pasienter som får konvensjonell behandling(5;6). Pasientene som får intensiv insulinbehandling har også signifikant høyere forekomst av vektøkning (5;7). Man har heller ikke funnet noen signifikant forskjell i gjennomsnittlig score på livskvalitet i studier med intensivbehandling(5).

Målet med behandlingen til diabetes er å bedre glykemiske symptomer og redusere risikoen for diabetesrelaterte komplikasjoner og dermed forbedre pasientenes livskvalitet. Pasientene er forventet å ha bedre compliance når livskvaliteten også bedrer seg som en konsekvens av behandlingen. Samtidig viser studier som ZODIAC-2 at selv om det er en assosiasjon mellom livskvalitet og hyperglykemiske symptomer, er det ikke nødvendigvis det mellom livskvalitet og HbA_{1c} (28). Det er også et spørsmål hvor mye HbA_{1c} verdiene endrer seg over tid. DCCT viste at selv om det var mulig å få ned HbA_{1c} en gang i løpet av studieperioden, var det få pasienter som opprettholdt den lave HbA_{1c} verdien (5). Studier har faktisk vist at HbA_{1c} nivåene hos individuelle pasienter holder seg bemerkelsesverdig stabilt over tid. I tillegg er HbA_{1c} verdien like etter oppstart med insulin en prediktor for fremtidig glykemisk kontroll (29).

Intensiv multifaktoriell intervensjon med stram glukose regulering og bruk av renin-angiotensin systemblokkere, aspirin og lipidsenkende midler har vist å redusere risikoen for ikke fatale kardiovaskulær sykdom blant pasienter med DM type 2 og mikroalbuminuri. Gæde et al. gjorde en oppfølgingsstudie av Steno-2 studien som i snitt fulgte pasientene i 7,8 år. Oppfølgingstiden var 5,5 år. De undersøkte om denne multifaktorielle fremgangsmåten hadde en effekt på dødsraten fra hvilken som helst årsak og kardiovaskulære årsaker. De fant at den intensive behandlingen var assosiert med en lavere risiko for død av kardiovaskulære årsaker. I løpet av de totalt 13,3 årene pasientene ble fulgt var det en absolutt risiko reduksjon på 20% når man sammenlignet intensiv gruppen med konvensjonelle gruppen. Intensivgruppen hadde også signifikant færre nefropati, retinopati og nevrologiske komplikasjoner (30).

Det er nylig publisert 3 nye studier om intensivregulering av diabetes; Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT), The action to control cardiovascular risk in diabetes study group (ACCORD) og Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation (ADVANCE). I motsetning til DCCT og UKPDS studiene, fant VADT ingen signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen når det gjaldt dødsratio. Det ble heller ikke observert noen forskjell i forhold til mikrovaskulære komplikasjoner. Begge gruppene fikk peroral antidiabetisk behandling og insulin om HbA_{1c} > 6% i intervensjonsgruppen og HbA_{1c} > 9% i den konvensjonelle gruppen. Konklusjonen de kom fram til var at intensiv glukosekontroll hos pasienter med dårlig kontrollert type 2 diabetes ikke har signifikant effekt

på forekomsten av store kardiovaskulære hendelser, død eller mikrovaskulære komplikasjoner. Samtidig ser man de vanlige bivirkningene av økt vekt og økt BMI i intervensjonsgruppen. I intensivbehandlingsgruppen var antallet plutselig død nesten tre ganger så stort som det i standardbehandlingsgruppen (11 versus 4 døde, $p=0,08$). Men det var ingen signifikante forskjeller i antall døde forårsaket av kardiovaskulære årsaker. Det var heller ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt død av hvilken som helst årsak. Selv om glukosekontroll kan redusere mikrovaskulære komplikasjoner, mener de blodtrykk kontroll har en større effekt også på dette (31).

ACCORD studien så også på type 2 diabetes pasienter. De fant at lav HbA_{1c} i intervensjonsgruppen var assosiert med en større bruk av medikamenter fra alle klasser og flere endringer i doseringen av de medikamentene som ble brukt. De konkluderte med at intensiv behandling for å oppnå en HbA_{1c} tilnærmet normale verdier økte dødeligheten og reduserte ikke alvorlige kardiovaskulære hendelser. Samtidig fant de noe evidens for heterogenitet blant subgruppene, dette kan tyde på at pasientene i intervensjonsgruppen som ikke hadde hatt kardiovaskulære hendelser før studien, eller hvis HbA_{1c} ved inklusjon var $< 8,0\%$ hadde færre dødelige eller ikke fatale kardiovaskulære hendelser enn pasientene i kontroll gruppen. (32). ADVANCE studien så på pasienter med type 2 diabetes. De definerte intensiv glukosekontroll som bruk av gliclazide og andre medikamenter nødvendig for å få $HbA_{1c} \leq 6,5\%$. Studien fant lavere systemisk blodtrykk og høyere vekt i intensiv gruppen. Flere pasienter i intensivgruppen ble hospitalisert – noe pga økt forekomst av hypoglykemi. De fant en reduksjon i alvorlige mikrovaskulære hendelser, men ingen signifikant effekt på alvorlige makrovaskulære hendelser i intervensjonsgruppen. Det var ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt død av alle årsaker eller død pga kardiovaskulære hendelser. Dette i kontrast til rapportert overdødlighet i ACCORD studien (33).

Verken DCCT eller UKPDS viste en reduksjon i alvorlige kardiovaskulære hendelser ved studieslutt. Den reduserte forekomsten av alvorlige kardiovaskulære hendelser kom frem ved EDIC og 10 års oppfølingsstudien til UKPDS. Det er dermed vanskelig å si noe om dette i forhold til ACCORD, ADVANCE og VADT hvor ingen av de tre studiene fant reduksjon i kardiovaskulære hendelser hos gruppene med intensiv behandling. Det er ennå for tidlig å se på den langsiktige konsekvensen. Det som kan være verdt å ta med seg er at pasientgrunnlaget er noe forskjellig i de ulike studiene. I ADVANCE, ACCORD og VADT er pasientene vesentlig mye eldre enn i UKPDS og DCCT (hhv 62,2 \pm 6,8, >55 år, snitt 60,4, 13-40 og 25-65år). I DCCT og UKPDS hadde ikke pasientene hatt kardiovaskulære hendelser før studiestart, mens dette forekom i de tre nyere studiene. Dette kan jo kanskje også passe med bifunnet til ACCORD studien, at de som ikke hadde hatt kardiovaskulære hendelser hadde lavere mortalitet enn kontrollgruppen (5-7;25;31-33). Biologisk er det mulig at alvorlig hypoglykemi kan øke risikoen for kardiovaskulær død hos pasienter med høy kardiovaskulær risiko. Død forårsaket av hypoglykemi kan muligens også feildiagnostiseres som koronar hjertesykdom da man ikke har målt blodsukker og det ikke er mulig å se anatomiske forandringer postmortem (34). I en editorial i New England Journal of Medicine skriver Dluhy et al. at kombinasjoner av insulin og sulfonylurea har en økt risiko for hypoglykemi, og er brukt i ACCORD studien(35). Om den økte dødeligheten er forårsaket av hypoglykemi bør man i andre studier se på å nå lavere glykemisk nivå ved hjelp av behandling som gir mindre risiko for hypoglykemi. Det er mulig å konkludere med at det er særlig viktig å få kontroll over blodsukkeret tidlig i sykdommen og mens pasientene er forholdsvis unge og før komplikasjonene inntreffer. Samtidig må man bør være litt mer forsiktig med hvor intensivt man behandler diabetes hos eldre pasienter.

KONKLUSJON

Gruppene våre var relativt små, og det er dermed vanskelig å skulle trekke sikre konklusjoner ut av pasientgrunnlaget. Pasienter med dårlig regulert diabetes er ingen ensartet gruppe. Vi fant at ved poliklinikken på Ahus var pasientgruppen mer preget av psykiatriske problemstillinger enn de med velkontrollert diabetes. I tillegg var de yngre og hadde færre nefropatikomplikasjoner. Det er veldokumentert at det er viktig å få kontroll over blodsukkeret. Særlig viktig virker dette å være tidlig i sykdomsforløpet, før komplikasjonene utvikles og mens pasientene er forholdsvis unge. Å ha NSAMS mål på $HbA_{1c} < 7,0\%$ er et godt valg, men det kan være fornuftig å være mindre streng med pasienter som har hatt kardiovaskulære hendelser eller som har sterke kardiovaskulære risikofaktorer. Når det gjelder hvordan man skal få til en bedring av den glykemiske kontrollen, er ikke litteraturen enstydig. Det kan virke som om kognitiv atferdsterapi har positiv effekt, men først må man forsikre seg om at pasienten forstår viktigheten av blodsukker regulering og at pasienten har tilstrekkelig kunnskap om sin sykdom og motivasjon for å behandle den.

LITTERATURLISTE

Reference List

- (1) Kumar P, Clark M. (eds) Clinical Medicine. sixth ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier Saunders; 2005.
- (2) Helsedirektoratet, Claudi T. Nasjonale faglige retningslinjer for diabetes, høringsutkast. 2008.
Ref Type: Generic
- (3) Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999 Dec;42(12):1395-403.
- (4) Stene LC, Midthjell K, Jenum Ak, Skeie S, Birkeland KI, Lund E, et al. Hvor mange har diabetes mellitus i Norge? *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 124, 1511-1514. 2004.
Ref Type: Generic
- (5) The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. The New England Journal of Medicine , 977-986. 1993.
Ref Type: Generic
- (6) Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003 Oct 22;290(16):2159-67.
- (7) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.

- (8) Claudi T, Midthjell K, Cooper J, Daae C, Furuseth K, Hanssen KF. NSAMs handlingsprogram for diabetes 2005. Norsk selskap for allmennmedisin 2009 Available from: URL: <http://www.nsamdiabetes.no/>
- (9) Barnard KD, Skinner TC, Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabet Med* 2006 Apr;23(4):445-8.
- (10) Ismail K, Thomas SM, Maissi E, Chalder T, Schmidt U, Bartlett J, et al. Motivational enhancement therapy with and without cognitive behavior therapy to treat type 1 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008 Nov 18;149(10):708-19.
- (11) Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psychosom Res* 2002 Dec;53(6):1053-60.
- (12) Paschalides C, Wearden AJ, Dunkerley R, Bundy C, Davies R, Dickens CM. The associations of anxiety, depression and personal illness representations with glycaemic control and health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Psychosom Res* 2004 Dec;57(6):557-64.
- (13) Devries JH, Snoek FJ, Heine RJ. Persistent poor glycaemic control in adult Type 1 diabetes. A closer look at the problem. *Diabet Med* 2004 Dec;21(12):1263-8.
- (14) Wrigley M, Mayou R. Psychosocial factors and admission for poor glycaemic control: a study of psychological and social factors in poorly controlled insulin dependent diabetic patients. *J Psychosom Res* 1991;35(2-3):335-43.
- (15) Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de GM, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000 Jul;23(7):934-42.
- (16) Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, Rutten GE. Patient characteristics do not predict poor glycaemic control in type 2 diabetes patients treated in primary care. *Eur J Epidemiol* 2004;19(6):541-5.
- (17) Singh R, Press M. Can we predict future improvement in glycaemic control? *Diabet Med* 2008 Feb;25(2):170-3.
- (18) van d, V, Lubach CH, Hogenelst MH, van IA, Tromp-Wever AM, Vriend A, et al. Cognitive behavioural group training (CBGT) for patients with type 1 diabetes in persistent poor glycaemic control: who do we reach? *Patient Educ Couns* 2005 Mar;56(3):313-22.
- (19) Padgett D, Mumford E, Hynes M, Carter R. Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions on management of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1988;41(10):1007-30.
- (20) Winkley K, Ismail K, Landau S, Eisler I. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006 Jul 8;333(7558):65.

- (21) Veg A, Rosenqvist U, Sarkadi A. Variation of patients' views on Type 2 diabetes management over time. *Diabet Med* 2007 Apr;24(4):408-14.
- (22) Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001 Mar;24(3):561-87.
- (23) O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008 May 24;336(7654):1174-7.
- (24) Nunn E, King B, Smart C, Anderson D. A randomized controlled trial of telephone calls to young patients with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006 Oct;7(5):254-9.
- (25) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
- (26) Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Jul 29;329(5):304-9.
- (27) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
- (28) Kleefstra N, Ubink-Veltmaat LJ, Houweling ST, Groenier KH, Meyboom-de JB, Bilo HJ. Cross-sectional relationship between glycaemic control, hyperglycaemic symptoms and quality of life in type 2 diabetes (ZODIAC-2). *Neth J Med* 2005 Jun;63(6):215-21.
- (29) Jorde R, Sundsfjord J. Intra-individual variability and longitudinal changes in glycaemic control in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000 Jun;17(6):451-6.
- (30) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):580-91.
- (31) Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 Jan 8;360(2):129-39.
- (32) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- (33) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.

- (34) Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. J Am Coll Cardiol 2009 Jan 20;53(3):298-304.
- (35) Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Engl J Med 2008 Jun 12;358(24):2630-3.